

Editorial

DR. JOSÉ ÁNGEL DÍAZ PÉREZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

En este monográfico sobre tumores neuoroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) se tratarán aspectos básicos referentes al desarrollo embriológico del sistema neuroendocrino y las alteraciones genéticas encontradas en los tumores asociados a síndromes familiares o en los tumores de presentación esporádica.

Los conocimientos actuales sobre el desarrollo del sistema neuroendocrino del páncreas y el tracto gastrointestinal se basan en estudios de embriología de ratones y zebrafish. El desarrollo de las distintas estirpes celulares del páncreas endocrino a partir de células madres pluripotenciales, basado en el concepto de la primera y la segunda transición, nos ha abierto las puertas en búsqueda de las señales de transcripción que regulan el paso de células madre endocrinas a las distintas estirpes de células endocrinas. Ya disponemos de datos sobre mutaciones en animales y humanos en algunos de ellos, como Pdx1, NeuroD y neurogenina 3, que están implicadas en la diabetes tipo MODY y el nuevo síndrome de “diarrea malabsortiva congénita”. Las vías de represión de diferenciación neuroendocrina que dependen de Notch, un receptor transmembrana que activa genes importantes en el desarrollo de células neuronales y hematopoyéticas, así como en la proliferación celular, se investigan como posibles dianas terapéutica en diversos tumores, ya que se ha descrito que están alteradas en líneas celulares y en tumores, entre ellos los TEGEP.

Los conocimientos sobre el desarrollo de las células beta en la embriogénesis neuroendocrina y en la posible neogénesis posnatal nos abren caminos en el desarrollo de las células madre embrionarias y en la transdiferenciación de células madre adultas, con un afán de encontrar una futura restauración de la función de la célula beta en los pacientes con diabetes mellitus.

Un capítulo de esta monografía trata de la asociación de los TEGEP con diversos síndromes familiares, como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) (en el que están presentes dichos tumores en un 40-50% de los pacientes), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa. Estas últimas patologías, conocidas desde hace muchos años, nos han enseñado actualmente a conocer nuevas vías de señalización intracelular implicadas en la patogenia de los TEGEP, como la proteína HIF-1 (hypoxia inducible factor, regulada por el gen de VHL) y el complejo TSC-1/TSC-2 (descrito por vez primera en pacientes con esclerosis tuberosa y que regula la progresión del ciclo celular a través de mTOR).

En la actualidad disponemos de pocos datos sobre la necesidad de detección de enfermedades familiares en pacientes con un TEGEP y sobre el consejo genético que se debe ofrecer a estos pacientes. Existen controversias sobre a qué pacientes con TEGEP se debe realizar estudio de mutaciones del gen de la menina. Aunque no está claro que se deba recomendar a todos los pacientes, sí parece evidente que debe sugerirse a pacientes con aparición de un TEGEP a edades más tempranas, tumores múltiples y gastrinomas (20% de los esporádicos se asocian a MEN1). Además, es necesario disponer de protocolos de seguimiento mediante test bioquímicos y pruebas de imagen en pacientes portadores de mutaciones en dichos síndromes, sobre todo de MEN1.

Por último, el Dr. Cabezas escribe una excelente revisión de las alteraciones encontradas en los tumores GEP, en genes implicados en la proliferación celular, la adhesión celular, la angiogénesis y las vías de proliferación celular reguladas por los distintos receptores con actividad tirosina-cinasa.